

FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR (Programa Oficial 2019)

(Ex-Análisis Biológicos II)

1- Introducción a la fisiopatología molecular. Bases genéticas, bioquímicas y moleculares de los genotipos humanos. La naturaleza y los mecanismos de la mutación de los genes humanos. Las bases metabólicas y moleculares de las enfermedades hereditarias o metabopatías. Diversidad genética en humanos. Concepto de polimorfismo. Metodologías diagnósticas generales, sus fundamentos.

2- Laminopatías. Organización del núcleo celular. Estructura de la envoltura nuclear. Proteínas asociadas. Estructura de laminas. Receptores de laminas en la envoltura nuclear. Asociación con la cromatina y la maquinaria transcripcional. Teoría de tensegridad. Redistribución de laminas durante el ciclo celular. Modelado del núcleo. Clasificación de laminopatías. Laminopatías primarias y secundarias. Distrofia muscular de Emery-Dreyfuss. Dermopatía restrictiva letal. Neuropatía Charcot-Marie-Tooth. Lipodistrofia familiar de Dunningan. Progeria de Hutchinson-Gilford (progeria o enfermedad del envejecimiento prematuro). Relatividad de los tests diagnósticos enzimográficos. Pruebas inmunohistoquímicas para emerina. Tests de secuenciación de genes diagnósticos (LMNA, EMD, FHL1, etc.). Clínica y tratamiento.

3- Patologías asociadas al plegamiento proteico. Chaperonas moleculares. Respuesta a diferentes tipos de estrés. La regulación de la actividad del Heat-Shock Factor. Concepto de capacitor evolutivo. Patologías asociadas a chaperonas disociadas del citoesqueleto. Chaperonas y cáncer. Posibles blancos terapéuticos. Avances en la termoterapia del cáncer. Cascadas de señales involucradas. Regulación de la respuesta apoptótica por chaperonas moleculares. Importancia diagnóstica de la determinación de survivina. Prognosis por medición de chaperonas en plasma. Importancia diagnóstica de la determinación de Hsp70, Hsp27 y CyPA. Chaperonopatías. Chaperonas con acción parácrina. Efectos sobre la respuesta a inmunógenos.

4- Enfermedades genéticas del sistema nervioso central. Neuroquímica y patología de algunas enfermedades del SNC. Neurogénesis. Neurodegeneración. Señalización por calcio. Mecanismos de enfermedad neurodegenerativa por priones. Enfermedad de Wilson y Menkes. Enfermedad de Alzheimer. Cascada amiloide. Taupatías. El sistema colinérgico. Neuroprotección por chaperonas moleculares. IGF1. Estrógenos. Criterio diagnóstico NINDS-ADRDA. Huntington. Enfermedad de Parkinson. Receptores cerebrales. El sistema dopaminérgico. Mitofagia. Envejecimiento cerebral. Inmunosenescencia. Estrés oxidativo. Síndrome metabólico. Pruebas de laboratorio que suplementan tests clínicos. Metodología confirmatoria en el laboratorio de investigación en modelos animales.

5- Enfermedades genéticas del músculo. Fisiopatología del músculo. Patología mitocondrial. La enfermedad de Duchenne, Becker y otras distrofias genéticas. Tests diagnósticos prenatales. Alteraciones sistémicas en los enfermos y en los portadores. Patología mitocondrial. Distintos métodos de diagnóstico y terapéuticos actuales para enfermedades mitocondriales. Tests diagnósticos convencionales. Fundamentos metodológicos, especificidad y efectividad. Técnicas terapéuticas y de diagnóstico basadas en la utilización de RNA. Discusión de casos clínicos.

6- Desórdenes en el metabolismo de los aminoácidos: Alteraciones en el metabolismo de la histidina, la glicina, la lisina, la fenilalanina, la tirosina, el triptofano, de los aminoácidos azufrados, de los aminoácidos de cadena ramificada. Desórdenes en el transporte de aminoácidos. Aminoacidopatías por falla en transportadores de membrana. Cistinuria, aminoaciduria básica, enfermedad de Hartnup. Fallas en transportadores lisosomales. Cistinosis. Hipertirosinemias. Alkaptonuria. Cuadros clínicos de aminoacidopatías. Métodos cuali-cuantitativos de diagnóstico. Tratamientos.

7- Hipertensión arterial. HTA esenciales y secundarias. Etiología molecular. Cascadas de señales involucradas. HTA relacionada a hormonas esteroides. Pruebas bioquímicas que diferencian entre el Síndrome de Liddle, el pseudohiperaldosteronismo y el síndrome de Conn.

Causas. Feocromocitomas. Pseudohiperaldosteronismo primario. El sistema renina-angiotensina. Péptidos natriuréticos. Interrelación entre causas endócrinas, renales y embarazo. Óxido nítrico sintetasa. Alteraciones vasculares por óxido nítrico. Bradiquininas. Endotelinas. Estudios bioquímicos de diagnóstico. Farmacoterapia contra la hipertensión.

8- Enfermedades epigenéticas. Importancia de la epigenética en la medicina. Mecanismos epigenéticos de metilación del DNA y de modificaciones de histonas. Interrelación entre estos procesos. Regulación de las alteraciones epigenéticas. Epigenética y enfermedad (cáncer, psicosis mayor, depresión, autismo, asma, esclerosis múltiple, artritis, psoriasis, obesidad, etc). Valoración en el laboratorio clínico y de investigación. Herencia epigenética. Implicancias epidemiológicas. Factores ambientales que modifican el epigenoma. Tratamientos epigenéticos. Enfermedades por miRNAs.

9- Terapia génica. Tipos de células madre. Células madre multipotentes y células madre pluripotentes (CMP). Propiedades fundamentales de las CMP y metodología para su estudio en el laboratorio. Protocolos de diferenciación in vitro e in vivo. Regulación de la expresión génica en CMP: factores de transcripción, regulación de la estructura de la cromatina y RNAs no codificantes. Células madre pluripotentes inducidas (CMPI o iPSC): generación, propiedades y aplicaciones. Investigación en CM en la Argentina. Terapia con CM. Perspectivas.

10- Nanotecnología. Conceptos básicos. Diseño de nanopartículas con aplicaciones terapéuticas y diagnósticas. Direccionamiento de fármacos. Nanomedicina. Nanosensores. Nanopartículas como transportadoras de drogas contra el cáncer. Aplicación de RNAs no codificantes en clínica. siRNA in vivo por métodos no virales. Dendrímeros. Nanotubos. Quantum dots. Internalización de drogas. Combinación de métodos de imagen. Aplicaciones actuales en la medicina.

11- Fisiopatología del embarazo. Biología de la reproducción. Fertilización e implantación. Unidad fetoplacentaria. Diagnóstico prenatal y postnatal. Aplicación de técnicas de biología molecular para el diagnóstico. HCG hiperglicosilada. Inmunología y reproducción. Infecciones congénitas. Estudios serológicos. Diabetes gestacional. Fisiopatología de la enfermedad. Diagnóstico y seguimiento a través del laboratorio. Hipertensión y embarazo. Marcadores bioquímicos involucrados. Pre-eclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP. Discusión de casos clínicos.

12- Reacción inflamatoria. Conceptos y causas de inflamación aguda y crónica. Efectos sistémicos. Receptores de reconocimientos de patrones. TLR. Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Cambios vasculares. Acido araquidónico y prostaglandinas. Moléculas de adhesión. Caderinas. Selectinas. Integrinas. Superfamilia de Ig. Migración. Quimiotaxis. Mecanismos de fagocitosis. NETs (Neutrophil Extracellular Traps). Inflamación granulomatosa. Artritis reumatoidea. Aterosclerosis inflamatoria. Moléculas de adhesión trombótica. Casos clínicos. Métodos diagnósticos y terapias actualizadas.

13- Sepsis y enfermedades infecciosas. Reacción séptica. Shock séptico. Respuesta clínica (SIRS). Frecuencia cardíaca, respiratoria, hipertermia, leucocitosis. Disfunciones orgánicas asociadas. Citoquinas. Rol del endotelio. Distribución de líquidos biológicos. Exudados y transudados. Métodos bioquímicos de diferenciación y ayuda diagnóstica. Casos clínicos. Líquido pleural como modelo. Tuberculosis. Clínica, bioquímica, clínica y métodos diagnósticos específicos. Farmacoterapia. Pulmonías anormales. Agentes etiológicos, métodos diagnósticos, clínica y tratamientos. Pneumonitis convencionales. Meningitis. Comparación de métodos diagnósticos por PCR y LAMP (Loop-mediated isothermal amplification.)

14- Enfermedad de Chagas-Mazza. Historia del Mal de Chagas. Formas de contagio. Etapas de la enfermedad. Pruebas bioquímicas de diagnóstico. Ciclo de vida del Tripanosoma cruzi. Características genéticas de T. cruzi. Miocarditis chagásica. Metabolismo y transporte de poliaminas en tripanosomátidos. Tripanotona. Blancos terapéuticos clásicos y potenciales. Clínica, métodos diagnósticos, prevención y control. Problemas para el desarrollo de vacunas. Adelantos en estudios de investigación básica.

AÑO 2020: ABII se está dictando de manera virtual tanto teóricas como TPs (aquí procesan datos de años anteriores, se discuten preparados histológicos e IFI por Zoom, ídem videos de animales para hacer scoring de comportamiento, cuentan células desde su casa con la foto del microscopio, etc.).

Los exámenes no son presenciales sino por Zoom: Se suben los temas (A, B y C) con preguntas diferentes para el mismo tema, y se mezcla el orden, aunque se incluyen los mismos tópicos (p.ej. la pregunta 1 del tema A es sobre Alzheimer, que es la pregunta 4 del tema B, y son diferentes preguntas). Se trata de que resuelvan cosas en vez de contestar preguntas lineales (no permite copiarse), p.ej. diseñar experimentos o interpretar secuencias de ellos, y el tiempo es el justo y bastante acotado (evita perder tiempo en consultas "secretas" x WhatsApp p.ej.). Las cámaras deben estar prendidas. Hasta ahora todo anduvo bastante bien, aunque hubo cierta queja por no haber podido revisar las respuestas dado lo justo del tema del tiempo (pero ese era el objetivo, que no tuvieran tiempo extra para evitar copias, consultas, etc. Saben o no, no pueden divagar).

Regularidad: Como siempre, son dos parciales teóricos (aprueban con 5) + un parcial de TPs + nota por exposición de seminarios e informe de TP y 80% de presentismo (deben estar presentes con la cámara prendida).

Aprueban por Promoción (si los dos parciales teóricos les da 7 y son regulares en todo lo demás ítems). Los que no, van a Final (lo tomaremos oral por Zoom de manera individual). Se recupera sólo un examen si no llegaron al 5, aunque se pierde la posibilidad de promocionar aún cuando el promedio les de 7 (p.ej: 4 + 10).